

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger

Herrn Dr. Gottfried Endel

Leiter der Abt. Evidenzbasierte wirtschaftliche Gesundheitsversorgung

Haidingergasse 1

1030 Wien

Köln, den 18.04.2019

Kritik zum HTA des Ludwig Boltzmann Instituts bezüglich der Defibrillatorweste (WCD) „LifeVest“

Sehr geehrter Herr Dr. Endel,

derzeit kursiert in den Gremien des Österreichischen Gesundheitswesens ein Rapid-HTA des Ludwig Boltzmann Instituts (LBI), dem ein Assessment der Defibrillatorweste „LifeVest“ (wearable cardioverter/defibrillator, WCD) zugrunde liegt. (Ettinger 2016, 2017) Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der WCD kurz bis mittelfristig eine relative sichere Therapie, die gefundene Evidenz dafür allerdings gering sei. Die Autoren waren zudem nicht in der Lage, Studien zu identifizieren, um die klinische Effektivität beurteilen zu können.

Der Wirkmechanismus des WCD, die Defibrillation, ist seit mehr als 30 Jahren etabliert und bei Auftreten einer ansonsten letal verlaufenden Arrhythmie (Kammertachykardie/Kammerflimmern, VT/VF) alternativlos. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem solchen Ereignis beträgt außerhalb des Krankenhauses nach Wiederbelebungsmaßnahmen deutlich unter 10%, wobei etwa 50% der Patienten unbeobachtet versterben und daher in den berichteten Zahlen noch nicht berücksichtigt sind (Kragholm 2017, Sasson 2010). Die entsprechende Überlebenswahrscheinlichkeit nach Ausstattung mit einem WCD liegt dagegen bei über 95% (Nguyen 2018). Im Gegensatz zu z.B. den meisten Arzneimittelstudien, bei denen Mortalitätsvorteile erst im Laufe von Jahren sichtbar werden, entscheidet der WCD innerhalb von Minuten über Leben und Tod. In der Wissenschaft wird eine solche Wirksamkeit als dramatischer Effekt bezeichnet, der nicht durch RCT verifiziert werden muss. (Glasziou 2007)

Die Autoren des LBI sind in Ihrem HTA von verschiedenen Fehlannahmen ausgegangen, die die Aussagekraft des Berichts stark einschränken. Zudem enthält der HTA wichtige Limitationen und eine teils selektive Berichterstattung. Bitte gestatten Sie mir, dies im Folgenden kurz zu skizzieren.

1. **Die Studieneinschlusskriterien waren zu eng gefasst.** Ein HTA sollte unter systematischer Verwendung der verfügbaren Evidenz die relevanten Forschungsfragen beantworten. Die Autoren des LBI haben zur Evaluation der Wirksamkeit des WCD lediglich RCT als angemessen erachtet. Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche gab es keinen RCT zum WCD. Dementsprechend konnte hierzu keine Aussage getroffen werden. Zur Beurteilung der Sicherheitsaspekte wurden lediglich prospektive Studien eingeschlossen. Durch diese Einschlusskriterien wurden 5 Studien mit insgesamt 2.414 Patienten eingeschlossen. Zum Vergleich: Eine Metaanalyse von Nguyen 2018 schloss 11 Studien mit 19.882 Patienten ein. Es ist nicht nachvollziehbar, dass von Ettinger et al. einerseits prospektive Studien mit weniger als 20 Patienten eingeschlossen und andererseits

retrospektive Studien mit mehreren tausend Patienten ausgeschlossen wurden. Insbesondere zur Beurteilung der Sicherheitsaspekte sind Register äußerst wertvoll.

2. **Die Auswahl der Komparatoren ist inadäquat.** Ein WCD ist kein Ersatz für einen implantierbaren Cardioverter/Defibrillator (ICD). Vielmehr wird ein WCD immer dann temporär eingesetzt, wenn entweder ein hohes PHT-Risiko vorliegt und *noch keine ICD-Indikation* besteht (z.B. während der leitliniengerechten Wartezeit vor Implantation, wenn die Herzfunktion sich wieder verbessern kann) oder bei bestehender ICD-Indikation, wenn *Komorbiditäten eine Implantation verhindern* (z.B. bei Infektion). Reine medikamentöse Therapie ist für jeden der in Frage kommenden Patienten essentiell. Sie kann aber in der Zeitspanne von wenigen Tagen, Wochen oder Monaten weder das PHT-Risiko signifikant senken, noch bei einem entsprechenden Ereignis dieses terminieren. Auch die Katheterablation ist kein geeignetes Mittel hierfür. Automatische Externe Defibrillatoren könnten theoretisch als Komparatoren angesehen werden, allerdings können sie nicht vom Patienten selbst angewendet werden, da Patienten bei einem relevanten Ereignis bewusstlos sind. Zudem hat die HAT-Studie gezeigt, dass die Ausstattung solcher Patienten mit AEDs keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität hat (Bardy 2008).
3. **Die Fokusgruppen-Analyse kann keine verwertbaren Aussagen zur Akzeptanz des WCD treffen.** Es wurden lediglich fünf männliche Patienten, alle nach durchlaufener Herztransplantation, zum WCD befragt. Keiner von diesen hatte jemals eine Defibrillatorweste getragen oder von einer solchen gehört. Es ist bemerkenswert, dass die Autoren des HTA einerseits die höchste Stufe der Evidenz (RCT) zur Beurteilung der Effektivität verlangen, andererseits offensichtlich ungeeignete Aussagen ahnungsloser Patienten als fundiert genug für niederschmetternde Kritik am WCD ansehen. Zudem ist fraglich, wie die Patienten zum WCD informiert wurden. Offenbar wurde ihnen gesagt, dass sie mithilfe der Reaktionstasten des WCD selbst entscheiden müssten, ob ein Schock notwendig sei oder nicht. Davor hatten die Patienten verständlicherweise Bedenken. Tatsächlich sind die Reaktionstasten Rückversicherungen des WCD, dass der Patient tatsächlich bewusstlos ist. Nur bei Bewusstlosigkeit ist die Abgabe eines Schocks notwendig. Bei Initiierung einer Schocksequenz wird der Patient aufgefordert, die Reaktionstasten zu drücken. Kann er dies, ist er offenbar bei Bewusstsein und es wird KEIN Schock abgegeben. Der Patient kann also weder selbst einen Schock auslösen, noch eine notwendige Therapie verhindern.
4. **Zwei Kritische Kommentare zum ursprünglichen HTA des LBI wurden publiziert.** Sperzel et al. kritisieren insbesondere die restriktiven Einschlusskriterien, die gewählten Komparatoren sowie die Durchführung der Patientenbefragung. Sie äußern die Ansicht, dass ein Leser des HTA auf diese Limitationen und deren Einfluss auf die Conclusio der Autoren hingewiesen werden muss. Im zweiten Statement zur Antwort der HTA-Autoren erläutert Sperzel, dass auch RCT bestimmte Limitationen innewohnen und dass gerade seltene Nebenwirkungen eher in großen Patientenpopulationen gefunden werden, die die Autoren aber ausgeschlossen haben. Er hält es für falsch, zu proklamieren, dass keine Daten vorhanden seien, wenn gleichzeitig Daten zehntausender Patienten veröffentlicht aber von den Autoren nicht berücksichtigt wurden. Sperzel et al. schließen mit den Worten: "The authors' conclusions are not supported by their findings, and therefore, should be interpreted with caution." (Sperzel 2018a, 2018b. Die Publikationen finden sich im Anhang.)
5. **Update des LBI HTA durch die spanische ACIS.** Ein HTA der Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS) 2018 umfasste nach systematischer

Literaturrecherche 11 Arbeiten mit 2.791 Patienten. Der HTA hatte als Update des Ettinger HTA dieselben Ein- und Ausschlusskriterien, wodurch die Anzahl der eingeschlossenen Patienten, trotz 6 zusätzlich identifizierter prospektiver Studien, ebenfalls eher gering war. 5 der eingeschlossenen Studien berichteten den Erfolg des WCD bereits nach dem ersten Schock (First Shock Success) in 83%, 100%, 100%, 100% und 100% der Fälle. Eine entsprechende Würdigung dieser ausgezeichneten Ergebnisse fand nicht statt, da ja nur RCT für Effektivitätsparameter berücksichtigt wurden.

6. **Update des LBI HTA durch das LBI.** Im November 2018 wurde ein Update durch das LBI selbst öffentlich gemacht. **Wesentliche Fehler, wie z.B. die Komparatoren, wurden weitergeführt.** Im Ergebnisteil wird fälschlicherweise gesagt, dass die Wirksamkeit durch RCT überprüft wurde. Tatsächlich steht die Wirksamkeit der Methode (dramatischer Effekt) gar nicht in Frage. Die wurde längst durch Fallstudien (Auricchio 1998, Reek 2003), durch die FDA-Zulassung und CE-Kennzeichen bewiesen und bestätigt. Gemeint ist vermutlich die Effektivität. Der Hinweis auf einen Konsensprozess, der im Update den Komparator nun auf „realistische“ Komparatoren (medikamentöse Therapie und Beobachtung im Krankenhaus) korrigiert ist nebulös, zeigt aber eine gewisse Einsicht in die initial gemachten Fehler. Die Definition von primären Endpunkten innerhalb eines HTA ist unüblich und erstaunt ein wenig.

Bei der Präsentation der RCT-Daten (Olgin 2018) werden diejenigen der **On-treatment-Analyse weggelassen**, obwohl diese einen wichtigen Anhaltspunkt geben können, ob die signifikante Reduktion der Gesamtmortalität – wie thematisiert – ein Zufallsbefund sein kann. Tatsächlich zeigt die On-treatment-Analyse unmissverständlich, dass Patienten, die den WCD tragen, ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko haben als Patienten ohne WCD. Auch in Anbetracht der Ergebnisse aus ICD-Studien (DINAMIT, IRIS) kann eine nur zufällig reduzierte Gesamtmortalität ausgeschlossen werden (Hohnloser 2004, Steinbeck 2009).

Die von den Autoren betrachteten weiteren „Endpunkte“ sind in ihrer Ermittlung und Aussagekraft zu hinterfragen. So **geben die Autoren einen Wert für die Inzidenz ventrikulärer Tachykardien/Kammerflimmern an, obwohl dieser Wert in der Originalarbeit des RCT gar nicht berichtet wird.** Der antizipierte Wert (1,6% vs. 2,6%) ist dabei sicher zu niedrig. Ein Mindestwert kann durch Summation der letalen Arrhythmien, nämlich arrhythmische Todesfälle plus adäquate Schocks erhalten werden. Hier ergeben sich 3,0% bzw. 2,6%. Nichtanhaltende VTs und bei Bewusstsein tolerierte („weggedrückte“) sVTs sind hierin noch nicht enthalten. Da der WCD aber keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Arrhythmien sondern nur auf die Überlebensrate bei deren Auftreten hat, fragt es sich, welche Aussagekraft der Wert in Bezug auf die Performance des WCD haben soll. Die Häufigkeit der Arrhythmien sollte sich bei randomisierten Gruppen nicht unterscheiden.

Die berichteten, nicht unterschiedlichen Werte für ICD-Implantationen sind nicht verwunderlich, da im RCT ICD-Implantationen, abgesehen von einer Sekundärprophylaxe, verboten waren. Die Werte sind daher *wesentlich* niedriger als Daten aus der klinischen Praxis. Aber selbst unter diesen Umständen erkennt man, dass in der Kontrollgruppe ohne WCD-Schutz mehr protokollverletzende Implantationen zu verzeichnen waren (1,6% vs. 2,3%). Offenbar waren sich Ärzte der Schutzbedürftigkeit ihrer Patienten in der Kontrollgruppe bewusst und statteten sie bei per Protokoll Verbot eines WCD sogar ohne explizite Indikation mit einem ICD aus. Zusätzlich erhielten 2,6% der Kontrollpatienten trotz Verbotes eine Defibrillatorweste (Crossover).

Die allgemeine Darstellung der **Sicherheitsparameter** im HTA ist nicht nachvollziehbar – zunächst ganz wörtlich genommen, es wird (abgesehen vom RCT) nicht berichtet, welche Daten aus welcher Studie stammen. Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wird u.a. die Einlieferung von drei Patienten ins Krankenhaus berichtet, obwohl nicht klar ist, ob diesen Einlieferungen SUE zugrunde lagen, falls ja, wären dies Doppelzählungen. Zudem ist der Parameter Krankenhauseinweisung nicht in der vorausgehenden Definition der SUEs benannt (unangemessene oder erfolglose Schocks). Es wird von den Autoren behauptet, dass im RCT keine näheren Informationen zu SUE berichtet würden, die zum Tode führten. Tatsächlich wird in der Publikation genauestens über jeden in der WCD-Gruppe verstorbenen Patienten berichtet. Die Autoren des HTA behaupten, dass nur 2 von 10 Studien erfolglose Schocks berichten (jeweils 0%). Das ist eine interessante Sichtweise. Soweit die Studien aus dem Ursprungs-HTA des LBI ableitbar sind, geben tatsächlich 6 der Studien 100% erfolgreiche Schocks an – dementsprechend 0% nicht erfolgreiche. Eine Studie hatte keine Schocks – also auch keine nicht erfolgreichen, eine hatte eine Erfolgsrate von 83% und eine machte keine Angaben zu erfolgreichen Schocks. Bei der Aufzählung der unerwünschten Ereignisse (UE) des RCT fällt auf, **dass zwar die für den WCD negativen Ergebnisse über Juckreiz berichtet werden, nicht aber das in der WCD-Gruppe signifikant seltenere Auftreten von Kurzatmigkeit.** Es ist schon erstaunlich, dass ein großer RCT vorliegt, der außer Juckreiz und Hautrötungen im Vergleich keine erhöhten Nebenwirkungen zeigte, sondern sogar eine signifikant geringere Inzidenz von Kurzatmigkeit und dabei alle Mortalitätsparameter zugunsten der WCD-Gruppe ausfielen und trotzdem – trotz der Bestätigung durch eine Vielzahl weiterer prospektiver Daten - die Sicherheit durch die HTA-Autoren in Frage gestellt wird.

In der **Diskussion** wird nochmals nahegelegt, dass die signifikante Reduktion der Gesamtmortalität im RCT ein Zufallsbefund sei. Im Kontext der vorhandenen wissenschaftlichen Literatur ist das allerdings abwegig. Wir haben in VEST zwei randomisierte, gut vergleichbare Gruppen und mit HAT, DINAMIT und IRIS drei große RCT die in vergleichbaren Patientenpopulationen z.T. zwar einen Effekt der Defibrillation aber keinen Gesamtmortalitätsvorteil eines Defibrillators zeigen konnten.

Im Ursprungsdesign von VEST waren rechnerisch 4.500 P. nötig, um einen signifikanten Gesamtmortalitätsvorteil - mit einem Verum - zeigen zu können. Die Wahrscheinlichkeit, dass in einer Gruppe von 2.300 P. - ohne Wirksamkeit eines Verums (wie die Autoren ja versuchen nahezu legen) - innerhalb von drei Monaten *zufällig* eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität auftritt ist gleich null.

Obwohl bei der Compliance ein deutlicher Unterschied zwischen RCT und den Daten aus der klinischen Praxis besteht, wird von den Autoren hierauf mit keinem Wort Bezug genommen, sondern die Compliance generell als niedrig dargestellt. Das entspricht nicht den Tatsachen. Im HTA-Update der spanischen Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS) 2018, dem ebenfalls der LBI-HTA zugrunde liegt (s. auch Punkt 5 oben), wird ein durchschnittlicher Wert von 22,3 +/- 0,5 Stunden Tragezeit pro Tag ausgewiesen, im RCT betrug der Wert lediglich 14 Stunden. Es gibt gute Gründe für diese Diskrepanz. Z. B. ist die Motivation einen WCD zu tragen eine andere, wenn der Patient für eine randomisierte Studie gewonnen werden soll und ihm beide Vergleichsarme als gleichwertig präsentiert werden müssen (Equipoise), als wenn dem Patienten individuell ein WCD wegen seines persönlichen Risikos verordnet wird. Weiterhin war es im RCT nicht erlaubt, auf die Daten des „LifeVest-Netzwerks“ zurückzugreifen. Hier kann sich der verordnende Arzt in der klinischen Praxis bei suboptimaler Compliance frühzeitig

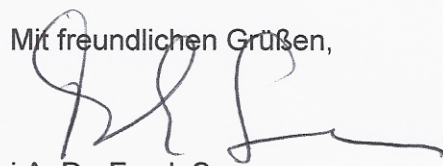
benachrichtigen lassen und gegensteuern. Auch steht Patienten im realen Leben eine 24/7 Hotline zur Verfügung, die Probleme oder Unsicherheiten rasch beheben kann.

Sehr geehrter Herr Dr. Endel, ich hoffe, ich konnte Ihnen deutlich machen, dass dieser HTA sicher nicht geeignet ist, fundierte Schlussfolgerungen für oder gegen eine Erstattung der Defibrillatorweste innerhalb eines Gesundheitssystems zu ziehen.

Die Situation speziell in Österreich wird dagegen adäquat durch das Österreichische Register von Odeneg et al. 2018 wiedergegeben. 2,5% der Patienten wurden hier durch einen adäquaten Schock durch die Defibrillatorweste gerettet. 33% der Patienten verbesserten sich während der Tragezeit der Weste in ihrer Herzpumpfunktion (LVEF) über 35%, sodass eine dauerhafte ICD-Implantation nicht mehr notwendig war.

Zur weiteren Diskussion der vorhandenen Evidenz stehe ich Ihnen sehr gerne zur Verfügung!

Mit freundlichen Grüßen,



i.A. Dr. Frank Semrau

Literatur

Ettinger S, Stanak M et al. (2016) Wearable Cardioverter-Defibrillator (WCD) Therapy In Primary And Secondary Prevention Of Sudden Cardiac Arrest In Patients At Risk. EUnetHTA Rapid HTA, Version 1.4, 30. November 2016

Ettinger S, Stanak M, Szymański P, et al. (2017) Wearable cardioverter defibrillators for the prevention of sudden cardiac arrest: a health technology assessment and patient focus group study. *Med Devices* 14;10:257–271.

Kragholm K et al. (2017) Bystander Efforts and 1-Year Outcomes in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *NEJM* 376:1737–1747

Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. (2010) Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(1):63–81.

Nguyen, E et al. (2018) Wearable Cardioverter-defibrillators for the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Meta-analysis. *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, 9:3151–3162

Glasziou, P et al. (2007) When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 334:349–351

Bardy GH et al. (2008) Home Use of Automated External Defibrillators for Sudden Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 358:1793–804

Sperzel, J et al. (2018a) Critical appraisal concerning “Wearable cardioverter defibrillators for the prevention of sudden cardiac arrest: a health technology assessment and patient focus group study”. *Medical Devices: Evidence and Research* 2018;11 201–204

Sperzel, J et al. (2018b) Comments on the authors’ reply to the critical appraisal concerning “Wearable cardioverter defibrillators for the prevention of sudden cardiac arrest: a health technology assessment and patient focus group study”. *Medical Devices: Evidence and Research* 2018;11 377–378

Maceira-Rozas MC, Puñal Riobóo J, Varela Lema L. Chaleco desfibrilador externo LifeVest® para la prevención del paro cardíaco súbito. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2018

Auricchio, A et al. (1998) Clinical efficacy of the Wearable Cardioverter Defibrillator in acutely terminating episodes of ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 81:1253-56

Reek, S et al. (2003) Clinical efficacy of a wearable defibrillator in acutely terminating episodes of ventricular fibrillation using biphasic shocks. *Pacing Clin Electrophysiol* 26:2016-22

Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Wranicz J, Malik R, Morin DP, et al. Wearable Cardioverter-Defibrillator after Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2018;379(13):1205-15.

Hohnloser, SH et al. (2004) Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter-Defibrillator after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 351:2481-2488

Steinbeck, G et al. (2009) Defibrillator Implantation Early after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 361:1427-1436

Odeneg, T et al. (2018) Indications for and outcome in patients with the wearable cardioverter-defibrillator in a nurse-based training programme: results of the Austrian WCD Registry. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2019 Jan;18(1):75-83.